

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 octobre 2007

KEPPRA 250 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60 comprimés (CIP : 356 013-6)

KEPPRA 500 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60 comprimés (CIP :356 016-5)

KEPPRA 1000 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60 comprimés (CIP : 356 022-5)

KEPPRA solution buvable 100 mg/ml
1 flacon de 300 ml (CIP : 370 238-1)

KEPPRA solution à diluer pour perfusion 100 mg/ml
Boîte de 10 flacons (CIP : 375 893-8)

Laboratoires UCB PHARMA SA

lévétiracetam
liste I
N03AX14
Date de l'AMM :
KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés : 29/09/2000 ;
KEPPRA 100 mg/ml solution buvable : 03/03/2003
KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion : 29/03/2006

Date du rectificatif d'AMM :
KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés, et KEPPRA 100 mg/ml solution buvable : 13/09/2005 (Extension d'indication chez l'enfant à partir de 4 ans).
27/04/2006 (EI dans les myoclonies juvéniles)
07/08/2006 (EI en monothérapie chez l'adulte)
04/01/2007 (EI crises généralisées tonico-cloniques primaires)

Motif de la demande :
Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « En association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique ».

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévétiracetam

1.2. Indications

KEPPRA est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

KEPPRA est indiqué **en association** :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans.
- le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- **dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.**

La solution à diluer pour perfusion de KEPPRA est une alternative pour les patients quand la prise par voie orale est momentanément impossible.

1.3. Posologie

Voie orale :
La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.
Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.
La solution buvable peut être diluée dans un verre d'eau et peut être prise pendant ou en dehors des repas. Une seringue doseuse graduée et un mode d'emploi sont fournis avec KEPPRA.

Monothérapie :
Adulte et adolescent à partir de 16 ans :
La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour. Elle peut être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

Traitement en association :
Adulte ≥ 18 ans et adolescent, de 12 à 17 ans, de 50 kg ou plus :
La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour du traitement.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour.
Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.
Enfant âgé de 4 à 11 ans et adolescent (de 12 à 17 ans) de moins de 50 kg :
La dose thérapeutique initiale est de 10 mg/kg 2 fois par jour.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à 30 mg/kg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas

dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 semaines. La plus petite dose efficace doit être utilisée.
La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.
Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique et le dosage les plus adaptés en fonction du poids et de la dose.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent :

Poids	Dose initiale 10 mg/kg 2 fois/jour	Dose maximale 30 mg/kg 2 fois/jour
15 kg[(1)]	150 mg 2 fois/jour	450 mg 2 fois/jour
20 kg[(1)]	200 mg 2 fois/jour	600 mg 2 fois/jour
25 kg	250 mg 2 fois/jour	750 mg 2 fois/jour
A partir de 50 kg[(2)]	500 mg 2 fois/jour	1500 mg 2 fois/jour

[(1)] Chez l'enfant de 20 kg ou moins, débuter le traitement de préférence avec KEPPRA 100 mg/ml solution orale.
[(2)] La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.
La seringue graduée contient jusqu'à 1000 mg de lévétiracétam (correspondant à 10 ml) avec une graduation tous les 25 mg (correspondant à 0,25 ml).

Enfant de moins de 4 ans :
KEPPRA n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans en raison de données insuffisantes sur l'efficacité et la sécurité.

Sujet âgé (65 ans et plus) :
Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale.

Insuffisant rénal :
La dose quotidienne doit être adaptée d'après la fonction rénale (cf RCP).

Insuffisant hépatique :
Un ajustement de la dose est recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère (cf RCP).

KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion :
Le passage de la voie orale à la voie intraveineuse et inversement peut se faire directement sans contrôle des taux plasmatiques de lévétiracétam. La dose totale journalière et la fréquence d'administration doivent être maintenues.
KEPPRA solution à diluer doit être utilisée par voie intraveineuse uniquement, et la dose recommandée doit être diluée dans au moins 100 ml d'un solvant compatible et administrée par voie intraveineuse en 15 minutes.
Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du lévétiracétam par voie intraveineuse sur une période de plus de 4 jours.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 7 février 2001

Dans l'indication « en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire » : le niveau de SMR de KEPPRA est important.
Du fait de son profil pharmacocinétique et de la bonne tolérance du lévétiracetam, KEPPRA ne présente pas d'amélioration du Service Médical Rendu par rapport à NEURONTIN mais une amélioration mineure (de niveau IV) par rapport aux autres antiépileptiques utilisés en association en deuxième intention.

Avis favorable à l'inscription de KEPPRA 250, 500 et 1000mg comprimés pelliculés sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications de l'AMM.

<u>Avis de la Commission du 19 juillet 2006</u>

Dans l'extension d'indication « chez le patient épileptique en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'enfant de plus de 4 ans », le service médical rendu pour ces spécialités est important.
Compte tenu du faible risque d'interactions pharmacocinétiques du lévétiracetam et de la carence galénique des antiépileptiques de 3ème génération utilisés chez l'enfant, KEPPRA administré par voie orale apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III dans l'extension d'indication.
KEPPRA 100 mg/ml solution buvable, complément de gamme de KEPPRA 250 mg, 500 mg et 100 mg, comprimés pelliculés, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) chez l'adulte.
Compte tenu de l'absence de formulations injectables d'antiépileptiques de 3ème génération, KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans l'indication.

<u>Avis de la Commission du 28 février 2007</u>

Dans les extensions d'indication suivantes : « en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée » et « en association dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile », le service médical rendu pour le lévétiracétam est important.
Le lévétiracetam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à la carbamazépine LP en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.
Le lévétiracetam apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et aux posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2006)

N :Système nerveux
N03 : Antiépileptiques
N03A : Antiépileptiques
N03AX : Autres antiépileptiques
N03AX14 : Lévétiracetam

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antiépileptiques indiqués en association dans le traitement des crises généralisées tonicocloniques :

- Phénobarbital - GARDENAL 10 mg, 50 mg et 100 mg, comprimés et GARDENAL 40 mg/2 ml et 200 mg/4 ml, formes injectables – ALEPSAL 15 mg, 50 mg, 100 mg et 150 mg, comprimés – APAROXAL 100 mg, comprimé - KANEURON 5,4 % solution buvable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Carbamazépine - TEGRETOL 100 mg/5 ml, suspension buvable, TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable et TEGRETOL LP 200 mg et 400 mg, comprimé pelliculé (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Acide valproïque - DEPAKINE 200 mg et 500 mg, comprimés gastrorésistants, DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop, DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable, DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé LP et DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable IV (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Clonazepam – RIVOTRIL 2 mg comprimés quadrisécables, RIVOTRIL solution buvable 2,5 mg/ml (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte) ;
- Clobazam – URBANYL 10 mg comprimé sécable et URBANYL 20 mg comprimés (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Phénitoïne - DI-HYDAN 100 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Primidone - MYSOLINE 250 mg, comprimé sécable (chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte)
- Topiramate – EPITOMAX 15 mg et 25 mg gélule, EPITOMAX 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg comprimés (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)
- Lamotrigine – LAMICTAL comprimé dispersible à 2 mg, LAMICTAL comprimé à croquer ou dispersible 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg (chez l'enfant > 2 ans et l'adulte)

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de l'étude pivot de l'AMM :
- L'étude N01057 a évalué l'efficacité et la tolérance du lévétiracetam en association versus placebo chez des patients âgés de 4 à 65 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec des crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP)[1].
- Une phase d'extension ouverte de l'étude N01057 est actuellement en cours (N167). Des résultats intermédiaires ont été fournis par le laboratoire. Ils ne sont pas détaillés dans le présent avis.

Objectifs :
L'objectif de l'étude N01057 a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lévétiracetam versus placebo en association chez des patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec des crises GTCP.

Méthodologie :
L'étude N01057 a été randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, en groupes parallèles.

L'efficacité et la tolérance du lévétiracetam, administré à une posologie de 3 000 mg répartie en 2 prises quotidiennes égales, ou de 60 mg/kg/jour (chez les enfants de moins de 16 ans et/ou de poids < 50 kg), ont été évaluées, pendant une période de 28 semaines, chez des patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec des crises GTCP.

Critères d'inclusion :
- Patients âgés de 4 à 65 ans, avec un poids > 20 kg ;
- Patients traités par un ou deux antiépileptiques ;
- Patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique avec des crises généralisées tonico-cloniques primaires non contrôlées par leur traitement habituel.
- Patients ayant eu au moins 3 crises généralisées tonico-cloniques primaires au cours de la phase initiale précédant la randomisation ;

L'étude s'est déroulée en plusieurs phases :
- Phase initiale de 8 semaines : au cours des 4 dernières semaines, les patients étaient traités par placebo en simple aveugle ; à la fin de cette phase les patients étaient randomisés ou non.
- Phase de titration du traitement d'une durée de 4 semaines jusqu'à la dose optimale de 3 000 mg/jour.
- Phase d'évaluation de 20 semaines,

Une réduction de la dose à 2 000 mg/jour était possible au cours de la première semaine de la phase d'évaluation.
La phase de « traitement » correspond à l'addition de la phase de titration et de la phase d'évaluation. Elle a donc une durée de 24 semaines.

Après les 28 semaines de suivi, les patients avaient la possibilité soit d'arrêter l'étude, soit d'être inclus dans l'étude de suivi N167, d'une durée de 6 semaines.

Critère principal d'efficacité : pourcentage de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises GTCP entre la phase initiale et la période de traitement (24 semaines).

---

[1] Berkovic SF et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. Neurology juillet 2007 (article en cours de parution, accepté le 19 avril 2007).

<u>Critères secondaires d'efficacité pris en compte dans le présent avis :</u> pourcentage de patients libres de crises pendant la phase d'évaluation et la phase de traitement ; pourcentage de patients répondeurs au traitement (définis par une réduction d'au moins 50 % de la fréquence entre la période initiale et la période de traitement) ;

<u>Résultats :</u>
Après la phase initiale, 164 patients ont été inclus dans l'étude, 80 dans le groupe lévétiracetam et 84 dans le groupe placebo.
Au cours de la phase initiale, 50 % des patients étaient traités par un antiépileptique et 44 % étaient traités par deux antiépileptiques.
Les antiépileptiques les plus fréquemment associés au cours de la période de traitement ont été les suivants :

- groupe lévétiracetam : acide valproïque (53,2 %) et lamotrigine (27,8 %) ;
- groupe placebo : acide valproïque (52,4 %) et lamotrigine (27,4 %) ;

Tableau 1 : âge et répartition par classe d'âge de la population ITT

Caractéristiques	Statistiques	PBO (N=84)	LEV (N=80)	Total (N=164)
Age (Années)	N	84	80	164
	Moyenne (écart-type)	30,59 (12,12)	26,89 (11,21)	28,79 (11,80)
	Médiane	29,05	25,39	27,09
	Min-Max	7,3 – 60,1	5,5 – 62,1	5,5 – 62,1
Classe d'âge (Années)				
< 6	N (%)	0	1 (1,3 %)	1 (0,6 %)
6 - <12	N (%)	3 (3,6 %)	5 (6,3 %)	8 (4,9 %)
12 - <16	N (%)	5 (6,0 %)	3 (3,8 %)	8 (4,9 %)
16 - <65	N (%)	76 (90,5 %)	71 (88,8 %)	147 (89,6 %)

Les tableaux 2 et 3 présentent les différents types d'épilepsies des patients inclus dans l'étude :

Tableau 2 : répartition de la population ITT en fonction du syndrome épileptique

Syndrome Epileptique	PBO (N=84) n (%)	LEV (N=80) n (%)	Total (N=164) n (%)
Localisé - idiopathique	1 (1,2 %)	0	1 (0,6 %)
Confirmé	1 (1,2 %)	0	1 (0,6 %)
Généralisé - Idiopathique - Absence de l'enfance	4 (4,8 %)	3 (3,8 %)	7 (4,3 %)
Confirmé	3 (3,6 %)	2 (2,5 %)	5 (3,0 %)
Suspecté	1 (1,2 %)	1 (1,3 %)	2 (1,2 %)
Généralisé - Idiopathique - Absence juvénile	11 (13,1 %)	8 (10,0 %)	19 (11,6 %)
Confirmé	10 (11,9 %)	8 (10,0 %)	18 (11,0 %)
Suspecté	1 (1,2 %)	0	1 (0,6 %)
Généralisé – Idiopathique – Epilepsie Myoclonique juvénile	30 (35,7 %)	24 (30,0 %)	54 (32,9 %)
Confirmé	25 (29,8 %)	20 (25,0 %)	45 (27,4 %)
Suspecté	5 (6,0 %)	4 (5,0 %)	9 (5,5 %)
Généralisé – Idiopathique - Epilepsie avec crise de grand mal matinale	27 (32,1 %)	22 (27,5 %)	49 (29,9 %)
Confirmé	22 (26,2 %)	20 (25,0 %)	42 (25,6 %)
Suspecté	5 (6,0 %)	2 (2,5 %)	7 (4,3 %)
Généralisé - Idiopathique - Autres épilepsies généralisées idiopathiques non définies	10 (11,9 %)	18 (22,5 %)	28 (17,1 %)
Confirmé	8 (9,5 %)	14 (17,5 %)	22 (13,4 %)
Suspecté	2 (2,4 %)	4 (5,0 %)	6 (3,7 %)
Syndrome Epileptique non connu	2 (2,4 %)	5 (6,3 %)	7 (4,3 %)

Tableau 3: classification des crises épileptiques (population ITT)

Type de crises Sous groupes de crises	PBO (N= 84) n (%)	LEV (N= 80) n (%)	TOTAL (N= 164) n (%)
Crises partielles Crises partielles simples (I A)	2 (2,4 %) 2 (2,4 %)	3 (3,8 %) 3 (3,8 %)	5 (3,0 %) 5 (3,0 %)
Crises généralisées (II) Absences (II A1) Absences atypiques (II A 2) Crises myocloniques (II B) Crises cloniques (II C) Crises toniques (II D) Crises tonico-cloniques (II E)	84 (100,0 %) 47 (56,0 %) 1(1,2 %) 35 (41,7 %) 1 (1,2 %) 5 (6,0 %) 84 (100,0 %)	80 (100,0 %) 31 (38,8 %) 1 (1,3 %) 27 (33,8 %) 0 1 (1,3 %) 80 (100,0 %)	164 (100,0 %) 78 (47,6 %) 2 (1,2 %) 62 (37,8 %) 1 (0,6 %) 6 (3,7 %) 164 (100,0 %)

Les résultats de l'analyse en ITT de cette étude sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : résultats de l'étude N01057

	LEV	PBO
N (ITT)	80	84
Fréquence initiale hebdomadaire des crises	1,27 (médiane : 0,62)	1,20 (médiane : 0,62)
Fréquence hebdomadaire moyenne des crises au cours de la période de traitement	0,61 (médiane : 1,9)	1,06 (médiane : 1,97)
Pourcentage moyen de réduction de la fréquence des crises GTCP hebdomadaires (méthode des moindres carrés)	56, 5 % (écart-type : 7,05)	28,2 % (écart-type : 6,79)
Différence entre les 2 groupes (LEV – PBO) IC 95 %	28,31 % IC 95 % [8,97 ; 47,64]	
Pourcentage de répondeurs	72,2 %	45,2 %
	p < 0,001	
Pourcentage de patients libres de crises* au cours de la phase de traitement (tout type de crises confondus)	15,2 %	6,0 %
	p = 0,072	
Pourcentage de patients libres de crises* GTCP au cours de la phase de traitement	24,1 %	7,1 %
	p = 0,004	

*calculés à partir des patients qui ont fini l'étude (groupe LEV : 79 ; groupe placebo : 84) ; les patients qui ont interrompu l'étude et qui étaient libres de crises ont été considérés comme non libres de crises.

Critère principal d'efficacité :

Le pourcentage de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises GTCP a été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (56,5 % versus 28,2 %, différence entre les 2 groupes : 28,31 % ; IC 95 % [8,97 ; 47,64] ; p=0,004).

Critères secondaires d'efficacité :

Le pourcentage de patients répondeurs au traitement a été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (72,2 % versus 45,2 %, p < 0,001). Le pourcentage de patients libres de crises (tous types de crises confondus) au cours de toute la période de traitement n'a pas été différent entre les deux groupes. Ce pourcentage a été significativement plus important lorsque l'analyse a porté uniquement sur les crises généralisées tonico-cloniques primaires : 24,1 % versus 7,1 % (p = 0,004).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de survenue de crises myocloniques ou d'absences au cours de la phase de traitement chez les patients qui n'avaient jamais eu auparavant de crises myocloniques ou d'absences :

- Crises myocloniques : 3,8 % dans le groupe lévétiracetam (2/53) versus 6,3 % dans le groupe placebo (3/48) (NS) ;
- Absences : 14,9 % dans le groupe lévétiracetam (7/47) versus 5,7 % dans le

groupe placebo (2/35) (NS);

Dans le groupe lévétiracetam, 13,8 % des patients ont arrêté leur traitement (11/80), 2 d'entre eux suite à des événements indésirables (agressivité, agitation et nervosité), 5 patients ont été perdus de vue, et les 4 autres patients pour d'autres raisons.

Dans le groupe placebo, 23,8 % des patients ont arrêté leur traitement (20/84), 7 d'entre eux suite à des événements indésirables (insomnie, dépression, agitation), 3 pour inefficacité du traitement, 1 patient a été perdu de vue, et les 9 autres patients pour d'autres raisons.

Tolérance :
Dans cette étude, 72,2 % des patients du groupe lévétiracetam ont eu un événement indésirable au cours de leur traitement versus 67,9 % des patients du groupe placebo. La majorité de ces événements ont été considérés d'intensité faible ou modérée.
Les événements indésirables les plus fréquents (> 5 %) ont été :

	LEV	**PBO**
rhinopharyngite	**13,9 %**	**4,8 %**
fatigue	**10,1 %**	**8,3 %**
vertiges	**7,6 %**	**9,5 %**
nausées	**3,8 %**	**8,3 %**
diarrhée	**7,6 %**	**7,1 %**
céphalée	**10,1 %**	**11,9 %**
irritabilité	**6,3 %**	**2,4 %**
troubles de l'humeur	**1,2 %**	**5,1 %**

Les événements indésirables possiblement liés au traitement ont été observés chez 39,2 % des patients du groupe lévétiracetam versus 29,8 % des patients du groupe placebo.
Parmis ces événements indésirables, la fatigue (10,1 % versus 6,0 %) et les troubles psychiatriques de type troubles de l'humeur (22,8% versus 14,3 %) ont été plus fréquents dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo.
Au cours de l'étude, une patiente est décédée d'un SUDEP (*Sudden Death in EPilepsy*).

Conclusions :
L'analyse des résultats de l'étude N01057 a montré la supériorité d'efficacité du lévétiracetam par rapport au placebo, en association dans le traitement des crises GTCP chez les patients non contrôlés atteints d'épilepsie généralisée idiopathique. En effet, le pourcentage moyen de réduction de la fréquence des crises GTCP entre la période initiale et la période de traitement a été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (56,5 % versus 28,2 %, p = 0,004). Le pourcentage de répondeurs au traitement a également été significativement plus important dans le groupe lévétiracetam que dans le groupe placebo (72,2 % versus 45,2 %, p < 0,001), ainsi que le pourcentage de patients libres de crises GTCP (24,1 % versus 7,1 %, p = 0,004). Le pourcentage de patients libres de crises (tous types de crises confondus) n'a pas été significativement différent entre les 2 groupes.

D'après l'EPAR, le lévétiracetam en association dans le traitement des crises GTCP de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, n'a pas d'effet sur la fréquence des absences, malgré la différence observée (en termes d'apparition d'absences) dans les deux groupes (14,9 % dans le groupe lévétiracetam versus 5,7 % dans le groupe placebo).
La Commission de la Transparence souligne la quantité d'effet observée chez les patients du groupe placebo.
En termes de tolérance, la fréquence des troubles de l'humeur possiblement liés au

lévétiracetam est à souligner.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises entraîne une altération marquée de la qualité de vie du patient.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
Ce sont des spécialités de seconde intention dans l'indication « en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique ».

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

> L'épilepsie généralisée idiopathique représente un fardeau de santé publique modéré. Dans la population correspondant à l'indication, le fardeau est faible compte tenu d'un nombre plus restreint de patients concernés (patients atteints de crises généralisées tonico-cloniques primaires non contrôlés) par rapport à la population totale des patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique.
> En termes de santé publique, il existe un besoin de disposer d'antiépileptiques efficaces (en particulier en cas de pharmacorésistance) et bien tolérés.
> Les données disponibles ne permettent pas d'apprécier l'impact de KEPPRA, utilisé en association, par rapport à d'autres associations d'anti-épileptiques sur la qualité de vie et la morbi-mortalité liée à l'épilepsie.
> Néanmoins, KEPPRA devrait être en mesure d'apporter une réponse complémentaire au besoin de santé publique identifié.
> En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour KEPPRA dans cette indication. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables, KEPPRA, utilisé en association dans la prise en charge des crises généralisées tonico-cloniques primaires chez les patients atteints d'épilepsie généralisée idiopathique, apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique[2]

La classification des épilepsies et des syndromes épileptiques de l'ILAE[3] (International League Against Epilepsy) est constituée de 2 axes :
- un axe symptomatologique qui distingue les épilepsies généralisées, partielles et non classées.

---

[2] Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie. Version du 30/08/2002.
[3] Commission on classification and terminilogy of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and EEG classification of epileptic seizures. Epilepsia 1989 ; 30 : 389-399.

- un axe éthiopathogénique qui distingue les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques.

Les crises généralisées peuvent être de 5 types :
- absence ;
- myoclonique ;
- clonique ;
- tonique ;
- tonico-clonique ;

Les patients sont classés en fonction du type principal de crise dont ils sont atteints, ce qui n'exclut pas qu'ils puissent faire un autre type de crise ultérieurement.

La mise en route du traitement antiépileptique obéit à certaines règles. Il faut :

- Etre certain du diagnostic de crise d'épilepsie ;
- Prendre des mesures permettant d'éviter les facteurs déclenchants ;
- Bien connaître les formes ne nécessitant pas de médicaments ;
- Choisir l'antiépileptique en fonction du type de crise, du syndrome épileptique et des AMM ;
- Commencer toujours par une monothérapie, en atteignant progressivement la posologie la plus faible conseillée selon l'âge et le poids ; en cas d'échec d'une première monothérapie, une seconde monothérapie peut être mise en route. La polythérapie ne sera envisagée uniquement qu'en cas d'échec de cette seconde monothérapie.

Selon les experts, le médicament utilisé en association chez des patients atteints de crises généralisées tonico-cloniques primaires doit avoir un spectre d'action le plus large possible ou, le cas échéant, ne pas aggraver les autres types de crises dont peut être atteint ultérieurement le patient. Ainsi la principale difficulté des neurologues est d'identifier de la manière la plus précise le type d'épilepsie dont est atteint le patient.

Selon les recommandations du NICE 2004[4], les crises généralisées tonico-cloniques doivent être prises en charge initialement par l'acide valproïque, la carbamazépine, la lamotrigine, ou le topiramate.

Parmis les comparateurs actifs du lévétiracetam utilisés en association dans l'extension d'indication évaluée dans cet avis, la Commission de la Transparence souligne que la carbamazépine n'est pas efficace sur les absences et les crises myocloniques qui peuvent parfois être aggravées, et que l'efficacité du topiramate n'a pas été démontrée dans les absences.

En cas d'inefficacité, les médicaments de seconde intention recommandées par le NICE sont le clobazam, l'oxcarbazépine et le lévétiracetam (l'oxcarbazépine n'est pas indiquée dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques).

Les symptômes des crises généralisées tonico-cloniques peuvent être aggravés par l'utilisation de certains antiépileptiques. Selon les recommandations du NICE, un certain nombre d'antiépileptiques sont ainsi déconseillés dans le traitement de ces crises : il s'agit de la tiagabine et du vigabatrin.

[4] The epilepsies : the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE October 2004.

5.4. Population cible

La population cible de KEPPRA est estimée à partir des données suivantes [INSEE, bilan démographique 2006 ; ANAES 2004 ; EPAR] :

- La population globale âgée de plus de 12 ans au 1er janvier 2007 était de 52 500 000.
- La prévalence de l'épilepsie est comprise entre 5‰ et 7‰. La population française concernée est donc comprise entre 262 500 et 367 500 patients.
- Parmis ces patients, 15 à 20%[5] ont une épilepsie généralisée idiopathique, soit 39 375 à 73 500 patients.
- Environ 20% des épilepsies généralisées idiopathiques sont pharmacorésistantes (avis d'experts).

En conséquence, le nombre de patients susceptibles de recevoir KEPPRA en association dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires d'une épilepsie généralisée idiopathique serait donc compris entre 8 000 et 15 000.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription de KEPPRA 250 mg, 500 mg, 1000 mg comprimés pelliculés, et KEPPRA 100 mg/ml solution buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

Avis favorable à l'inscription de KEPPRA 100 mg/ml solution à diluer pour perfusion sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

5.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

[5] Jallon P et al. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia, novembre 2005(vol. 46), suppl 9 : 10-14.